Créer un compte Se connecter

Article Discussion Lire Modifier le code Historique Rechercher

WIKIPÉDIA
L'encyclopédie libre

Navigation
Accueil
Portails thématiques
Article au hasard
Contact

Contribuer
Débuter sur Wikipédia
Aide
Communauté
Modifications récentes
Faire un don

Imprimer / exporter
Créer un livre
Télécharger comme PDF
Version imprimable

Outils
Pages liées
Suivi des pages liées
Importer un fichier
Pages spéciales
Adresse de cette version
Information sur la page
Élément sur Wikidata
Citer cette page

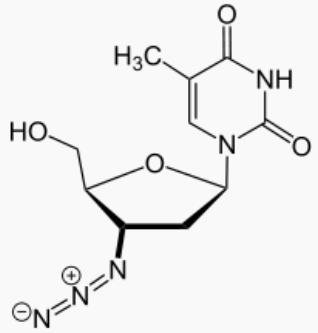
Autres langues
Afrikaans
বাংলা
Català
Deutsch
English
Esperanto
Español
فارسی
Suomi
Gaeilge
Magyar
Italiano
日本語
Монгол
Polski
پښتو
Português
Русский
Srpskohrvatski / српскохрватски
Slovenščina
Српски / srpski
Svenska
తెలుగు
ไทย
Українська
Tiếng Việt
中文
Modifier les liens

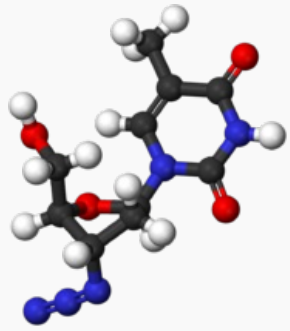
Zidovudine

Pour les articles homonymes, voir AZT.

La **zidovudine** (**azidothymidine**, **AZT** ou **ZDV**) est un médicament antirétroviral, le premier utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH. C'est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (NRTI). Cette molécule est commercialisée sous le nom de Retrovir mais aussi, en association avec d'autres molécules sous le nom de Combivir (mono-dose zidovudine et lamivudine) ou Trizivir (mono-dose zidovudine, lamivudine et abacavir).

Zidovudine





Identification	
Nom IUPAC	1-[(2*R*,4*S*,5*S*)- 4-azido-5-(hydroxymethyl) oxolan-2-yl]-5-methyl-pyrimidine-2,4-dione
Synonymes	Azidothymidine, AZT
N° CAS	30516-87-1
Code ATC	J05AF01
PubChem	35370
Propriétés chimiques	
Formule brute	$C_{10}H_{13}N_5O_4$ [Isomères]
Masse molaire[1]	267,2413 ± 0,0111 g/mol C 44,94 %, H 4,9 %, N 26,21 %, O 23,95 %,
Précautions	
Classification du CIRC	
Groupe 2B : Peut-être cancérogène pour l'homme[2]	
Données pharmacocinétiques	
Liaison protéique	30 à 38 %
Métabolisme	Hépatique
Demi-vie d'élim.	0,5 à 3 h
Excrétion	Urinaire
Considérations thérapeutiques	
Voie d'administration	Orale, IV
Unités du SI et CNTP, sauf indication contraire.	

Sommaire

1 Historique
2 Synthèse
3 Mécanisme d'action
3.1 Métabolisme
4 Effets secondaires
4.1 Propriétés oxydantes de l'AZT
4.2 Interactions médicamenteuses
5 Controverses
5.1 Le prix
5.2 Le brevet
5.3 La position de Peter Duesberg
6 Liens externes
7 Références

Historique [modifier le code]

La zidovudine a été la première substance approuvée dans le traitement du sida. Jerome P. Horwitz du *Barbara Ann Karmanos Cancer Institute* et du *Wayne State University School of Medicine* synthétisa les premières molécules d'AZT[3,4] en 1964, dans la cadre d'un projet fédéral américain des *National Institutes of Health* (NIH).

L'AZT était au début prévu pour pouvoir traiter le cancer, mais n'avait pas montré d'efficacité et présentait des effets secondaires importants inacceptables. W. Ostertag de l'Institut Max Planck en Allemagne montra en 1974 une activité contre un rétrovirus de la souris[5]. La substance demeura inexploitée jusqu'en février 1985, où Samuel Broder, Hiroaki Mitsuya, et Robert Yarchoan, trois chercheurs du *National Cancer Institute* (NCI), en collaboration avec Janet Rideout et plusieurs autres chercheurs de *Burroughs Wellcome* (actuellement GlaxoSmithKline), commencèrent à analyser ce médicament en vue d'un usage comme traitement du sida. Après avoir montré que cette substance avait une efficacité sur l'activité de la rétrotranscriptase du VIH *in vitro*[6], l'équipe conduisit le premier essai clinique qui put montrer que l'AZT augmentait le nombre de cellules CD4+ chez les malades du sida.

Un essai randomisé avec placebo de l'AZT fut mené par Burroughs-Wellcome, essai de 24 semaines à raison de 1 500 mg/jour qui montra que l'AZT pouvait prolonger l'espérance de vie des patients atteints du sida[7] permit à la firme de déposer un brevet sur l'AZT en 1985. La FDA approuva la substance pour être utilisée contre le VIH et le sida le 20 mars 1987.

Le dosage initialement utilisé (2 400 mg/jour en 6 doses) était déduit de l'étude *in vitro* de Mitsuya *et al.*, qui indiquait que cette dose était nécessaire pour empêcher l'activité de rétrotranscription[6]. Les traitements actuels utilisent des dosages plus faibles (par ex. 300 mg)

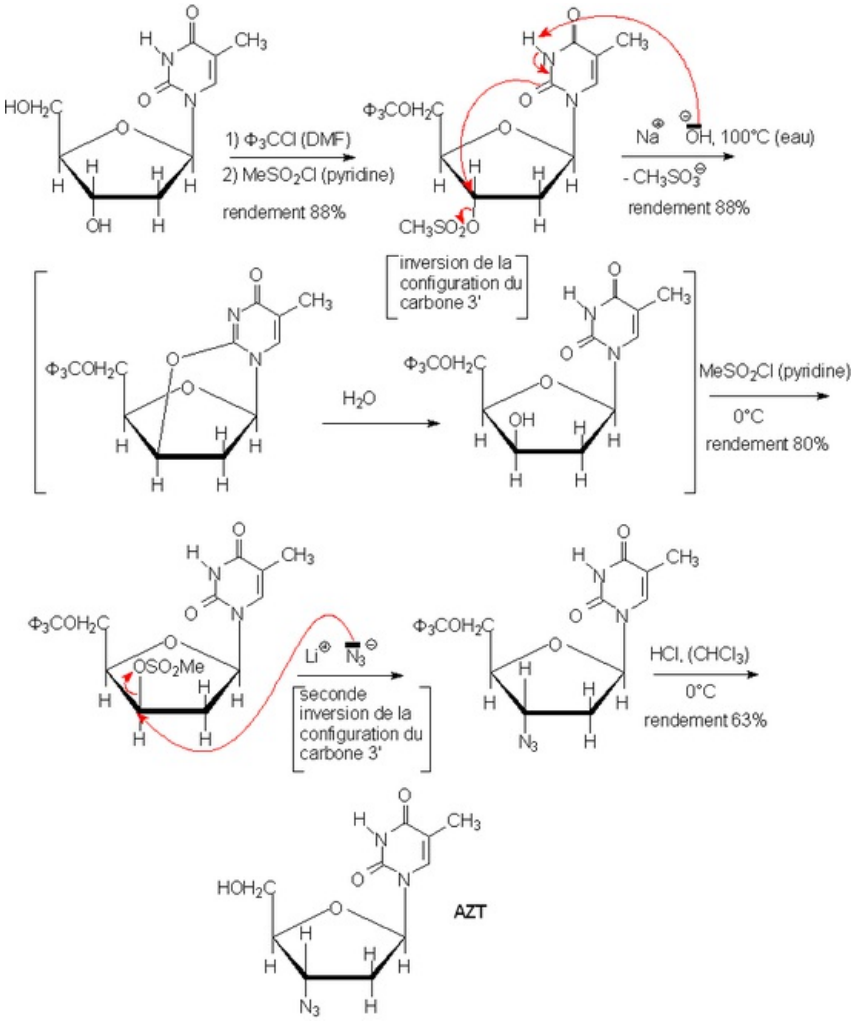
à raison de deux ou trois fois par jour. De nouvelles études montrant son efficacité dans le cadre d'un traitement précoce[8] – patients asymptomatiques avec une numération de CD4+ inférieure à 500 par mm³ de sang – et un bénéfice amélioration du pronostic vital vis-à-vis de sa toxicité positif, la monothérapie fut étendue aux patients asymptomatiques. Un des effets secondaires d'AZT est l'anémie, un reproche important des patients lors de ces premiers essais. Cependant, l'indisponibilité à ce moment-là d'autres traitements du SIDA a imposé une autre évaluation du rapport de risque/avantage, les effets de l'infection par le VIH restant supérieurs aux risques de toxicité du médicament au début des années 1990.

Les monothérapies précoces à base d'AZT furent mises en cause en 1993 par l'essai franco-britannique Concorde[9]. Cette étude s'appuyant sur une comparaison de deux choix thérapeutiques (traitement précoce ou non) sur une période relativement longue (3 ans) mit en doute l'efficacité et le bénéfice de l'administration précoce d'AZT en monothérapie.

Depuis 1996, l'AZT, comme d'autres antirétroviraux, est toujours utilisé en association avec d'autres molécules dans le cadre de la trithérapie[10, 11].

Synthèse [modifier le code]

C'est un analogue de la thymidine dans laquelle le groupement alcool en 3' du désoxyribose a été remplacé par un groupement azoture. Elle a été synthétisée en 1964 à partir de la thymidine par Jerome Horwitz du « Barbara Ann Karmanos Cancer Institute[3] » :



Mécanisme d'action [modifier le code]

Comme d'autres inhibiteurs de la transcriptase inverse, l'AZT intervient en inhibant l'action de cette enzyme employé par le VIH pour réaliser un brin d'ADN à partir de son ARN. L'ADN bicaténaire virale est ensuite intégré dans l'ADN de la cellule cible, que l'on appelle alors *provirus*[12].

Le groupe azoture augmente la nature lipophile de l'AZT, lui permettant de traverser les membranes cellulaires facilement par diffusion et de traverser de ce fait également la barrière hémato-encéphalique. Les enzymes cellulaires (kinases) convertissent l'AZT en la forme active du 5'-triphosphate. Les études ont prouvé que l'arrêt des brins d'ADN ainsi formés est le facteur spécifique dans l'effet inhibiteur[13, 14]. L'enzyme virale transcriptase inverse fabrique de l'ADN viral à partir de l'ARN du VIH en détournant des nucléotides normalement destinés à la cellule, cette synthèse de l'ADN viral lançant alors, en temps normal, la réplication du VIH dans la cellule. L'AZT comme les autres

analogues nucléosidiques antirétroviraux deviennent après phosphorylation des analogues nucléotidiques. La transcriptase les confond avec les nucléotides cellulaires et les utilise pour fabriquer l'ADN viral. Comme ces analogues n'ont plus de groupement hydroxyle en 3', ils bloquent la poursuite de la réplication et l'ADN viral n'est plus fabriqué[15]. La multiplication du VIH est stoppée.

Métabolisme [modifier le code]

L'AZT est essentiellement éliminé par le métabolisme hépatique. Le principal métabolite est le glycuroconjugué (3-azido-3-deoxy-5-O-b -D-glucopyranuronosylthymidine ou GZDV), qui présente une excrétion urinaire trois fois supérieure à l'AZT non conjugué. Un autre métabolite, dont le taux d'excrétion est cinq fois moindre que celui de l'AZT, est l'AMT, ou 3'-amino-3'-deoxythymidine[16].

Effets secondaires [modifier le code]

Les principaux effets secondaires de l'AZT sont, entre autres : nausée, mal de tête, déplacements des graisses et la décoloration des ongles. D'autres effets secondaires plus graves sont l'anémie. Ces effets secondaires non désirés pourraient être provoqués par la sensibilité de la polymérase γ-ADN dans les mitochondries cellulaires. Il a été aussi démontré que l'AZT augmente l'oxydation cellulaire dans certaines cellules.

Propriétés oxydantes de l'AZT [modifier le code]

Diverses études ont démontré des propriétés oxydantes de la zidovudine sur les mitochondries[17, 18], par l'augmentation de peroxyde d'hydrogène dans les macrophages[19], l'AZT pouvant être à l'origine de la formation de peroxynitrites[20]. L'ADN mitochondrial est oxydé par l'AZT, oxydation qui peut être prévenue par des antioxydants (vitamine C et E)[17]. Ces propriétés oxydantes de l'AZT ont été démontrées in vitro par Handlon *et al.*[21].

En effet, outre son action sur la transcriptase inverse, la forme 5'-triphosphate a également la capacité d'inhiber l'ADN polymérase humaine, qui est employée par les cellules normales lors de la division cellulaire[22, 13, 23]. Cependant, l'AZT a de 100 à 300 fois plus d'affinité pour la transcriptase inverse du VIH, par rapport à l'ADN polymérase humaine, expliquant son activité antivirale sélective[13]. Un type spécifique d'ADN polymérase cellulaire qui réplique l'ADN dans des mitochondries est relativement plus sensible à l'inhibition par l'AZT, ceci explique une certaine toxicité envers certains muscles.[24, 25, 26, 27, 28]

Interactions médicamenteuses [modifier le code]

Il a été démontré que l'AZT fonctionne efficacement en synergie avec d'autres agents anti-HIV ; cependant, l'aciclovir et la ribavirine diminuent l'effet antiviral de l'AZT. Les médicaments qui empêchent la glucuronidation hépatique, tel que l'indométhacine, l'acide acétylsalicylique (aspirine) et le triméthoprim, diminuent le taux d'élimination et augmentent sa toxicité[29].

Controverses [modifier le code]

L'AZT a été l'objet de quelques controverses, du fait de son prix, de la manière dont le brevet a été déposé[30] et d'autre part à la suite de la défiance que Peter Duesberg développe dans sa critique de l'hypothèse rétrovirale du Sida.

Le prix [modifier le code]

L'AZT fut commercialisé aux États-Unis en mars 1987 au prix de 10 000 dollars par année de traitement[4, 31]. Ce prix cristallisa la colère des patients et la formation du mouvement militant Act Up[32] qui organisa sa première manifestation[4] devant la bourse de New York sur Wall Street.

Lorsqu'en 1989 l'essai ACTG 019 fut achevé, entraînant une augmentation importante du nombre de patients sous AZT et donc des revenus de Burroughs-Wellcome, des militants d'Act Up menèrent une opération commando à Wall Street interrompant les transactions boursières et attirant l'attention des médias[4, 33]. Le président de Burroughs-Wellcome, T.E. Haigler, fut convoqué à une audition du congrès des États-Unis et sommé de justifier le prix du médicament[31]. Le prix de l'AZT fut réduit peu de temps après. Le coût du traitement diminua aussi à la suite d'une réduction des doses administrées[31]. La question du prix des antirétroviraux a ressurgi périodiquement depuis dans le débat public avec l'avènement des trithérapies et le problème de leur accessibilité dans les pays pauvres.

Le brevet [modifier le code]

En 1991, une association américaine (Public Citizen) a intenté un procès réclamant l'invalidation du brevet de l'AZT/Zidovudine. La cour d'appel des États-Unis trancha en 1992 en faveur de Burroughs-Wellcome, le propriétaire du brevet[34, 35]. En 2002, un autre procès fut intenté à propos de ce brevet par la *AIDS Healthcare Foundation*.

Cependant, le brevet a expiré en 2005, ce qui permet à d'autres compagnies pharmaceutiques de fabriquer des génériques de l'AZT. La FDA américaine a ainsi approuvé quatre formes génériques de l'AZT.

La position de Peter Duesberg [modifier le code]

Article détaillé : Hypothèse de Duesberg.

Le Dr. Peter Duesberg prétend que l'AZT ou d'autres substances *immunosuppressives* (inhalation de nitrites (poppers), cocaïne, amphétamines, etc.), plutôt que le VIH, sont responsables du sida dans les pays occidentaux[36]. La plupart des scientifiques indiquent que l'hypothèse de Duesberg est contredite par l'imposante quantité de données cliniques et épidémiologiques indéniables[37], en particulier la très forte diminution des cas de sida, et de la mortalité en découlant, associés à l'utilisation de la trithérapie dans les années 1995-1997 (chute de 70 % en deux ans)[38].

Liens externes [modifier le code]

- Compendium suisse des médicaments : spécialités contenant Zidovudine

Références [modifier le code]

1. ↑ Masse molaire calculée d'après « Atomic weights of the elements 2007 », sur *www.chem.qmul.ac.uk*.
2. ↑ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, « Évaluations Globales de la Cancérogénicité pour l'Homme, Groupe 2B : Peut-être cancérogènes pour l'homme », sur *http://monographs.iarc.fr*, CIRC, 16 janvier 2009 (consulté le 22 août 2009)
3. ↑ a et b Horwitz, J. P. ; Chua, J. ; Noel, M. ; J. Org. Chem. 1964, 29, 2076.
4. ↑ a, b, c et d Histoire scientifique, commerciale et politique de l'AZT racontée par ses principaux protagonistes dans le film documentaire SIDA, une histoire de l'AZT (2002) de Vincent Detours et Dominique Henry.
5. ↑ (en) W. Ostertag *et al.* « Induction of Endogenous Virus and of Thymidine Kinase by Bromodeoxyuridine in Cell Cultures Transformed by Friend Virus » *PNAS* 1974 71:4980-4985.
6. ↑ a et b [1] 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U) : An Antiviral Agent That Inhibits the Infectivity and Cytopathic Effect of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus in vitro ; Hiroaki Mitsuya, Kent J. Weinhold, Phillip A. Furman, Marty H. St. Clair, Sandra Nusinoff Lehrman, Robert C. Gallo, Dani Bolognesi, David W. Barry, and Samuel Broder ; PNAS 1985;82;7096-7100
7. ↑ [2] The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial ; Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT ; N Engl J Med. 1987 Jul 23;317(4):185-91.
8. ↑ Essai clinique américain ACTG 019 rendus publiques en 1989 : Volberding PA. Lagakos SW, Koch MA *et al.* « Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection : a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter » *N Engl J Med.* 1990 ; 322:941-9.
9. ↑ (en) Concorde Coordinating Committee. « Concorde : MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection » *Lancet* 1994 ; 343:871-81.
10. ↑ (en) De Clercq E, « HIV resistance to reverse transcriptase inhibitors. », *Biochem Pharmacol*, vol. 47, nº 2, 1994, p. 155-69
11. ↑ (en) Yarchoan R, Mitsuya H, Broder S, « AIDS therapies. », *Sci Am*, vol. 259, nº 4, 1988, p. 110-9
12. ↑ (en) Mitsuya H, Yarchoan R, Broder S, « Molecular targets for AIDS therapy. », *Science*, vol. 249, nº 4976, 1990, p. 1533-44
13. ↑ a, b et c (en) Mitsuya H, Weinhold K, Furman P, St Clair M, Lehrman S, Gallo R, Bolognesi D, Barry D, Broder S, « 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U) : an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 82, nº 20, 1985, p. 7096-100 (lire en ligne)
14. ↑ (en) Yarchoan R, Klecker R, Weinhold K, Markham P, Lyerly H, Durack D, Gelmann E, Lehrman S, Blum R, Barry D, « Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. », *Lancet*, vol. 1, nº 8481, 1986, p. 575-80
15. ↑ Cette vidéo montre une modélisation 3D illustrant le mode d'action de l'AZT
16. ↑ RXLIST Pharmacocinétique de l'AZT
17. ↑ a et b AZT Treatment Induces Molecular and Ultrastructural Oxidative Damage to Muscle Mitochondria José García de la Asunción, Maria L. del Olmo, Juan Sastre, Arantxa Millán, Antonio Pellín, Federico V. Pallardó and José Viña ; J. Clin. Invest. Volume 102, Number 1, July 1998, 4–9
18. ↑ Azidothymidine causes functional and structural destruction of mitochondria, glutathione deficiency and HIV-1 promoter sensitization ; Tokio Yamaguchi, Iyoko Katoh and Shun-ichi Kurata ; Eur. J. Biochem. 269, 2782-2788 (2002)
19. ↑ Azidothymidine promotes free radical generation by activated macrophages and hydrogen peroxide-iron-mediated oxidation in a cell-free system.
20. ↑ Role of reactive oxygen species and poly-ADP-ribose polymerase in the development of AZT-induced cardiomyopathy in rat.
21. ↑ Thiol reduction of 3'-azidothymidine to 3'-aminothymidine : kinetics and biomedical implications.
22. ↑ (en) Furman P, Fyfe J, St Clair M, Weinhold K, Rideout J, Freeman G, Lehrman S, Bolognesi D, Broder S, Mitsuya H, « Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 83, nº 21, 1986, p. 8333-7
23. ↑ (en) M. Plessinger et R. Miller, « Effects of zidovudine (AZT) and dideoxyinosine (ddI) on human trophoblast cells », *Reprod Toxicol*, vol. 13, nº 6, 1999, p. 537-546
24. ↑ (en) Collins M, Sondel N, Cesar D, Hellerstein M, « Effect of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on mitochondrial DNA synthesis in rats and humans. », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 37, nº 1, 2004, p. 1132-9
25. ↑ (en) Parker W, White E, Shaddix S, Ross L, Buckheit R, Germany J, Secrist J, Vince R, Shannon W, « Mechanism of inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and human DNA polymerases alpha, beta, and gamma by the 5'-triphosphates of carbovir, 3'-azido-3'-deoxythymidine, 2',3'-dideoxyguanosine and 3'-deoxythymidine. A novel RNA template for the evaluation of antiretroviral drugs. », *J Biol Chem*, vol. 266, nº 3, 1991, p. 1754-62
26. ↑ (en) H. P. Rang, M. M. Dale et J. M. Ritter, *Pharmacology*, Pearson Professional Ltd, 1995, 3e éd.
27. ↑ (en) Balzarini J, Naesens L, Aquaro S, Knispel T, Perno C, De Clercq E, Meier C, « Intracellular metabolism of CycloSaligenyl 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidine monophosphate, a prodrug of 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidine (zidovudine). », *Mol Pharmacol*, vol. 56, nº 6, 1999, p. 1354-61 (lire en ligne)
28. ↑ (en) Yarchoan R, Mitsuya H, Myers C, Broder S, « Clinical pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides. », *N Engl J Med*, vol. 321, nº 11, 1989, p. 726-38
29. ↑ Zidovudine sur medecinenet.com

30. ↑ *The Best Democracy Money Can Buy* par Greg Palast (2002)
31. ↑ a, b et c Peter Arno, Against the Odds : The Story of AIDS Drug Development, Politics And Profits, 1992, HARPERCOLLINS. ISBN 0060183098.
32. ↑ Fondé à New York en 1987 par Larry Kramer, Act Up a ensuite essaimé dans différentes métropoles occidentales (voir par exemple Act Up-Paris).
33. ↑ YouTube (extrait du documentaire SIDA, une histoire de l'AZT (2002)).
34. ↑ People with Aids Health Group v. Burroughs Wellcome Co., 1992 U.S. Dist. LEXIS 578
35. ↑ US Court of Appeals fot the Federal Circuit, « Burroughs Wellcome Co. v. Barr Laboratories, 40 F.3d 1223 (Fed. Cir. 1994) » , University of Houston -- Health Law and Policy Institute (consulté le 28 février 2007)
36. ↑ (en) Duesberg P, Koehnlein C, Rasnick D, « The chemical bases of the various AIDS epidemics : recreational drugs, anti-viral chemotherapy and malnutrition. », *J Biosci.*, vol. 28, nº 4, 2003, p. 383-412 (lire en ligne)
37. ↑ « The Evidence That HIV Causes AIDS » (consulté le 29 mars 2006)
38. ↑ San Francisco AIDS Incidence, Mortality and prevalence by year, 1980-2001

v · d · m	Antirétroviraux du VIH	
Inhibiteurs de la transcriptase inverse	NRTI - Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	Abacavir • Adefovir • Didanosine • Emtricitabine • Lamivudine • Stavudine • Zalcitabine • **Zidovudine**
	NtRTI - Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse	Ténofovir
	nNRTI - Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Éfavirenz • Névirapine • Delavirdine° • Étravirine • *Rilpivirine**
Inhibiteurs de protéase	Amprenavir • Atazanavir • Darunavir • Indinavir • Lopinavir • Nelfinavir • Saquinavir • Ritonavir • Tipranavir	
Inhibiteurs de fusion	Enfuvirtide *(Fuzeon)* • Maraviroc	
Inhibiteur d'intégrase	Raltégravir • *Elvitégravir** • *Dolutégravir** • *MK-2048**	
° disponible en ATU uniquement | * *non disponible (à l'étude)* | voir aussi la liste des antirétroviraux du VIH par nom commercial		

Portail de la médecine Portail de la virologie Portail de la pharmacie Portail de la chimie

Catégories : Inhibiteur de la transcriptase inverse | Pyrimidinedione | Azoture | Cancérogène du groupe 2B du CIRC | Médicament essentiel listé par l'OMS

Dernière modification de cette page le 29 mai 2014 à 08:11.

Droit d'auteur : les textes sont disponibles sous licence Creative Commons paternité partage à l'identique ; d'autres conditions peuvent s'appliquer. Voyez les conditions d'utilisation pour plus de détails, ainsi que les crédits graphiques. En cas de réutilisation des textes de cette page, voyez comment citer les auteurs et mentionner la licence.
Wikipedia® est une marque déposée de la Wikimedia Foundation, Inc., organisation de bienfaisance régie par le paragraphe 501(c)(3) du code fiscal des États-Unis.

Politique de confidentialité À propos de Wikipédia Avertissements Développeurs Version mobile